

# 壳聚糖在神经组织工程中的应用

武慧蓉, 温朝辉\*\*

(哈尔滨医科大学附属第一医院 神经内科 哈尔滨 150001)

摘要: 功能性高分子材料壳聚糖(CS)及其复合其他材料作为组织工程的支架材料已在生物医学领域等方面取得了一定的进展。CS自身的功能基团可聚合一些聚合物来增强其复合支架的各方面性能,从而使其应用范围更广泛,应用效率更高。在神经损伤中,CS支架材料对促进神经的再生和修复起着至关重要的作用,本文主要对CS在神经组织工程方面的应用研究做了简要概述。

关键词: 壳聚糖; 支架; 再生; 神经组织工程

中图分类号: R318.08

1

随着生产机械化程度的提高和交通事业的发展,脊髓及周围神经损伤的发生率大幅度上升,而近年来显微外科、材料科学技术取得日新月异的发展,干细胞研究也在不断进步,由此构成的神经组织工程技术被认为是最有希望解决周围神经及脊髓损伤这一难题的关键技术<sup>[1-2]</sup>。支架材料是神经组织工程的主要部分,是由天然或人工合成材料制成的具有特定三维结构和生物活性的复合体,用于桥接神经断端、粘附支持细胞、保持轴突再生所需的神经营养生长因子浓度,防止结缔组织浸润形成瘢痕,从而达到引导和促进神经再生的目的<sup>[3-4]</sup>。

## 1 壳聚糖神经组织工程支架

壳聚糖(CS)是唯一带正电的天然碱性多糖,具有良好的生物相容性、生物可降解性、固有的抗菌性,壳聚糖制备的神经导管用于治疗大鼠坐骨神经缺损,再生神经效果良好,且导管的降解速度也与神经的再生速度匹配<sup>[5-6]</sup>;壳聚糖材料能够支持神经细胞和施万细胞的生长,且能明显抑制成纤维细胞的生长,避免瘢痕组织的形成并能够促进神经细胞轴突的延伸<sup>[7-10]</sup>。

Shapira等<sup>[5]</sup>利用CS中空管来修复并重建受伤的动物坐骨神经,发现其不仅与自体神经移植的修复效果功能和电生理相当,且作为支撑神经再生的支架具有治疗大神经间隙的潜力。屈巍等<sup>[11]</sup>报道了高仿真CS神经支架不仅具有与正常神经高度仿真的内部结构,且在体内的修复效果好,有望成为自体神经移植的替代产品。Yamaguchi等<sup>[12]</sup>重建大鼠坐骨神经长度为10mm的缺损的实验研究表明,CS管诱导神经再生,并在体内逐渐降解和吸收。由松本等<sup>[13]</sup>进行的研究CS管在比格犬的再生横切胸交感神经和膈神经中的作用,并得出结论:CS管可以促进损伤的交感神经和膈神经的再生,并恢复原有的功能。而Tanaka等<sup>[14]</sup>也把CS纳米纤维管植入比格犬膈肌神经缺损部位,发现比格犬膈肌神经在功能上得到了有效的恢复。

\*基金项目: 国家自然科学基金项目(NO: 51272058); 国家自然科学基金项目(NO: 51873052)

\*\*通讯作者, E-mail: wenzhaohui1968@163.com

但单纯壳聚糖制备的支架材料机械性能较差，生物响应性较低。因此，近年来，人们已经研发出了不同类型的壳聚糖基复合材料，包含与无机相、有机相以及多相复合的支架材料等，并对其生物学性能进行广泛研究。

## 2 壳聚糖复合天然高分子神经组织工程支架材料

通过研究发现 CS 导管与蛋白质、明胶、肝素等细胞外基质类似物联合应用，为神经干细胞的粘附，分化提供良好的支撑和引导，两者相互促进，从而增强了修复效果，具有良好的应用前景<sup>[15-16]</sup>。

Annabi<sup>[17-18]</sup>等将弹力蛋白、弹力蛋白/弹性蛋白原/CS 水凝胶利用高密度二氧化碳辅助起泡技术来制造复合支架，此方法不仅将复合物复合，还提高了复合支架的孔隙率，与传统处理材料和纯 CS 管相比，细胞的迁移和生长都得到了提高。

Gonzalez-Perez 等<sup>[19]</sup>人通过使用预先填充有胶原蛋白，层粘连蛋白（LN）或纤连蛋白的 CS 神经导管来桥接长约 15mm 的大鼠坐骨神经缺损，结果表明复合导管通过诱导施万细胞迁移，从而实现肌肉神经的再支配，并促进神经组织功能的恢复。此外，他们表明施万细胞迁移到管中的轻微增强可能是在关键间隙中维持再生的决定性因素。

Huang 等<sup>[20]</sup>也报道了 CS 与明胶的混合与单独的 CS 相比具有更快的降解速率。同时 CS 复合其他材料相较于单独的 CS 管不仅提高了支架的性能，还有利于受损神经的修复，研究表明在 CS 明胶/纤连蛋白组成的膜上生长的大鼠嗜铬细胞瘤细胞系（PC12）比纯 CS 膜更快地分化并延长神经突<sup>[21]</sup>。

Singh 等<sup>[22]</sup>人设计并制造了用于周围神经再生的可生物降解的对齐的 CS-明胶冷冻凝胶填充物的抗氧化剂聚氨酯导管。他们表明复合支架不仅具有稳定的机械性能，还具有适当的孔隙率，从而有利于营养物质的交换。同时 SEM 和体外神经元培养结果表明神经元沿着复合支架的排列孔的方向来排列的生长和细胞迁移。由此，可生物降解的对齐的 CS-明胶填料通过互连的多孔通道提供拓扑线索，不仅能促进轴突的定向再生，还能促进施万细胞粘附和迁移。

此外，Gonçalves 等<sup>[23]</sup>人开发了一种新型肝素/CS 纳米颗粒递送系统，不仅将生物活性肝素递送到坐骨神经中，还证明了该系统在体内神经再生方案中的有效性。同时，与对照组相比，接受肝素/CS 纳米粒子的动物表现出更高的伤害性和功能性的行为结果表明该系统在周围神经再生中具有积极作用。

Li 等<sup>[15]</sup>利用静电相互作用成功地制备了装载神经生长因子（NGF）的肝素/CS 支架，以进一步改善神经再生。结果表明，肝素在壳聚糖支架中的预固定可以增强随后加载的 NGF 的稳定性。且复合支架不仅明显改善了施万细胞的体外附着和增殖，更重要的是可有效促进施万细胞的形态发育。

所以通过这些研究结果表明，CS 复合细胞外基质类似物的不同组分的多功能支架不仅使支架的性能提高，还使其具有良好的细胞相容性，并可用作生长因子递送载体，同时支持

神经干细胞附着和存活。

### 3 CS 复合合成高分子神经组织工程支架材料

研究发现一些聚合物包括聚己酸内酯（PCL）、聚乳酸（PLA）、聚乙烯醇（PVA）、聚乙醇酸（PGA）、聚-D, L-丙交酯-乙醇酸（PLGA）等作为神经组织工程支架材料的应用也引起了广泛的注意<sup>[24]</sup>。

PCL 是一种可生物降解和具有生物相容性的聚合物，具有高弹性、低毒性、以及良好的机械性能和缓慢降解的特性<sup>[25]</sup>。Prabhakaran 等<sup>[26]</sup>证明了将 PCL 与 CS 简单混合是制备 PCL /CS 纳米纤维支架的简单且有效的方法。且测试表明，复合支架不仅在表面特性方面比纯 PCL 纳米纤维支架亲水，同时在力学性能上其杨氏模量和应变力也都优于纯 CS 纳米纤维支架。同时还证明了在 PCL /CS 共混物纳米纤维支架上培养的大鼠 SCs 细胞系与单独在 PCL 支架上生长的细胞相比显示出更高的细胞增殖并且能保持其特征性细胞的形态，同时向两极伸长。由此表明 CS 复合 PCL 增强了支架的机械强度和生物相容性。此外，刘奔等<sup>[27]</sup>也证明了应用 PCL/CS 神经导管复合骨髓间充质干细胞促进周围神经损伤修复优于 PCL 神经导管，且神经导管血管化程度高，再生神经数量多而分布均匀，利于雪旺细胞的增殖生长。

Xie 等<sup>[28]</sup>表明 CS/PLA 复合神经导管不仅因其具有良好的生物相容性以及通透性，还因其优异的弹性和足够的机械强度在支持神经再生的同时，还能便于显微操作。CS/PLA 导管促进缺损为 10mm 的大鼠坐骨神经的轴突再生，与自体神经移植相似，术后 12 周的肌肉恢复了神经再支配。

Gu 等<sup>[29]</sup>也将 CS/ PGA 导管进一步用于修复人右前臂长度为 30mm 的正中神经缺损，结果也证实复合导管实现了受损神经的功能重建。在手术后 36 个月，他们记录了右侧拇指外展肌的动作电位，表明缺损的正中神经的运动功能在很大程度上得到了重建，且观察到正中神经供应区域的感觉恢复，患者患肢恢复出汗也表明感觉和自主神经功能也已恢复。所以，这些结果表明 CS/ PGA 人造神经移植植物可用于临床重建前臂主要外周神经的缺陷。

PLGA 是 PLA 和 PGA 的共聚物，它是无定形的生物可降解聚酯，由于其可生物降解性、无毒性和成膜能力而广泛用于神经组织工程支架的制造<sup>[30]</sup>。Simoes 等<sup>[31]</sup>表明与 PLGA 对照管相比，由 CS 膜制成的管状移植植物不但已成功用于改善大鼠坐骨神经神经断裂后的周围神经功能的恢复，并且它们能更好的诱导神经再生和功能恢复。

PVA 是一种无毒、亲水和机械强度高，但生物相容性并不理想的聚合物。因此，PVA 的复合材料是用天然聚合物制成的，以增强所制造的支架的整体理化和生物学特性<sup>[32]</sup>。在缺损长期延迟（3 或 6 个月）后，Jiao 等<sup>[33]</sup>通过由外部 CS 微孔导管和内部定向 PVA 丝基质组成的双组分人造神经导管用于在大鼠中桥接 10mm 缺损，再生的神经突通过新的肌肉-神经连接以恢复对萎缩性肌肉的神经再支配。Wang 等<sup>[34]</sup>表明将同样的导管用于再生比格犬坐骨神经 30mm 缺损，既重建了神经连续性，又恢复了受损神经再支配肌肉的功能，从而使得患肢的运动得到了改善。

## 4 CS 复合纳米粒子神经组织工程支架材料

纳米材料，特别是碳纳米管 (CNTs)、石墨烯类衍生物，在中枢神经系统神经再生和神经细胞体外生长机制的研究方面有潜在的应用价值，它有可能诱导脊索和脑神经损伤组织的再生，也可以作为细胞外骨架诱导神经轴突的定向生长，同时能够调节轴突的分支形成，最终形成神经元突触间的复杂连接<sup>[35]</sup>。

布朗大学韦伯斯特和韩国延世大学的研究人员把 CNTs 和干细胞溶液注射到老鼠大脑的受伤部位发现，它们粗糙的表面和导电性诱使干细胞发育成神经细胞，经过功能化的多壁碳纳米管 (MWNT)，在神经元培养基质中具有良好的生物相容性，CNTs 还可以促进神经元电信号的传导和神经纤维的生长，并可减少瘢痕组织的形成<sup>[36-38]</sup>。

Hu 等<sup>[39]</sup>发现 CNTs 表面电荷的差异可以对神经元轴突的分支生发产生显著的影响，正电表面生长的神经元，其轴突平均长度和轴突分支数目都显著增加，在负电表面生长的神经元则相反。

因此，CNTs 有可能作为体内移植物诱导脊索和脑神经损伤组织的再生，也可以作为细胞外骨架诱导神经轴突的定向生长，同时能够调节轴突的分支形成，最终形成神经元突触间的复杂连接。

Huang 等<sup>[40]</sup>使用 LN 包被的 CNT 来增强 CS 纤维的神经再生，测试其性能发现 CNT /CS 复合材料表现出良好的拉伸强度和电导率。他们通过测试表明 CNT /CS 复合材料无细胞毒性，并且 PC12 细胞不仅能成功的粘附在 LN 包被的 CNT /CS 膜和纤维上生长，还能促进神经突定向延伸。所以，CNT 所具有特性，使 CNT/CS 纤维有可能在神经组织工程中用作神经导管。

Solis 等<sup>[41]</sup>制备 CS 与磷灰石 (AP) 和氧化石墨烯 (GO) 复合的新型三维支架。结果证实所制备的 CS /AP、CS/ GO 以及 CS/ Ap / GO 复合材料支架相比于纯 CS 薄膜都表现出更优异的性能，且体外生实验也表明人神经母细胞瘤 (SH-SY5Y) 细胞系在 CS 和 CS / GO 膜表面都具有粘附和增殖的特性，而鼠成纤维细胞 (MC3T3) 细胞系对所有 3D 支架表现出良好的相容性。结果表明基于这些材料的复合材料是具有生物相容性的，有应用于神经组织工程中的可能。

Yamaguchi 及 Itoh 等<sup>[42-43]</sup>将 AP 和 CS 结合制成复合物提高 CS 的强度，应用于大鼠坐骨神经损伤修复，结果表明复合支架不仅具有良好的生物相容性，还促进了神经组织的再生。

金纳米粒子 (AuNPs) 由于其独特的物理化学性质，可用于提高支架电导率以增强神经细胞间电信号传递。Saderi 等<sup>[44]</sup>人制造 AuNPs 掺杂的不同浓度的壳聚糖混合物静电纺丝以获得纳米纤维支架，他们评估支架的电性能表明，包含 AuNPs 显着增强了支架的电导率。且他们表明将施万细胞培养在支架上，在掺杂 AuNPs 的支架上的细胞附着和增殖优于未掺杂的支架。由此可以看出掺杂 AuNPs 的壳聚糖复合支架可用于促进周围神经再生。



由此看出,掺杂不同纳米粒子后对于诱导神经干细胞分化,促进施万细胞的形成及神经细胞功能恢复、加速神经传导速度、增加轴突再生速度、促进神经组织损伤功能恢复等方面有一定的影响。

尽管人工组织工程神经移植物发展迅速,但是现有的神经支架的临床恢复效果对于修复极长的神经缺损的效果并不能达到临床的满意。而CS不仅具有良好的理化性能,并且在生物相容性、生物降解性方面表现优异,同时具有免疫抗原性小和无毒性等特殊生物学特性,更重要的是与神经细胞具有良好的亲和性<sup>[1-3]</sup>。CS及CS复合材料制备的神经导管、支架的性能能够桥接神经损伤的断端,为种子细胞及细胞因子提供载体以及为损伤后的神经再生提供适宜的微环境,尽可能的使神经恢复正常解剖结构以及神经组织功能的恢复。但用于神经组织工程支架的各类材料均存在不同的缺陷,如材料力学性能不足,材料植入后出现异物反应,材料的降解速度不易控制,材料的构型及内部微观结构不够合理,不能与脊髓的解剖结构相吻合,且要设计的移植物或导管的类型主要取决于损伤部位,组织受伤程度以及患者的年龄和可能的过敏等个体性差异等诸多问题仍待解决。此外,值得注意的是,针对CS在神经组织工程支架的研究的测试大多是体外或动物体内实验,而CS在人体内修复神经组织的缺损的有效性还有待研究,所以为了能将CS及CS复合材料早日应用于临床来解决神经缺损,今后可将研究重点放于CS在人体内的安全性及疗效稳定性方面。

### 参考文献

- [1]Saravanan S,Vimalraj S,Thanikaivelan P,et al.A review on injectable chitosan/beta glycerophosphate hydrogels for bone tissue regeneration[J].International journal of biological macromolecules,2018,121:38-54.
- [2]Martins AF,Facchi SP,Follmann HD,et al.Antimicrobial activity of chitosan derivatives containing N-quaternized moieties in its backbone: a review[J].International journal of molecular sciences,2014,15(11):20800-20832.
- [3]Kumaraswamy RV,Kumari S,Choudhary RC,et al.Engineered chitosan based nanomaterials: Bioactivities, mechanisms and perspectives in plant protection and growth[J].International journal of biological macromolecules,2018,113:494-506.
- [4]Cheung RC,Ng TB,Wong JH.Chitosan: An Update on Potential Biomedical and Pharmaceutical Applications[J].Marine drugs,2015,13(8):5156-5186.
- [5]Shapira Yuval,Tolmasov Michael,Nissan Moshe et al. Comparison of results between chitosan hollow tube and autologous nerve graft in reconstruction of peripheral nerve defect: An experimental study. [J] .Microsurgery, 2016, 36(8): 664-671.
- [6]Shukla SK,Mishra AK,Arotiba OA.Chitosan-based nanomaterials: a state-of-the-art review[J].International journal of biological macromolecules,2013,59:46-58.
- [7]Li Y,Yu Z,Men Y,et al.Laminin-chitosan-PLGA conduit co-transplanted with Schwann and neural stem cells to repair the injured recurrent laryngeal nerve[J].Experimental and therapeutic medicine,2018,16(2):1250-1258.
- [8]Francesko A.Chitin, chitosan and derivatives for wound healing and tissue engineering[J].Advances in biochemical engineering/biotechnology,2011,125:1-27.
- [9]Zou Wanjing,Chen Yuxiang,Zhang Xingcai et al. Cytocompatible chitosan based multi-network hydrogels with antimicrobial, cell anti-adhesive and mechanical properties. [J] .Carbohydr Polym,

2018, 202: 246-257.

[10]Gnavi S,Barwig C,Freier T,et al.The use of chitosan-based scaffolds to enhance regeneration in the nervous system[J].International review of neurobiology,2013,109:1-62.

[11] 屈巍, 罗卓荆. 高仿真壳聚糖支架修复神经缺损的有效性研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2010, 18(05):421-425.

Qu W, Luo ZJ. Efficacy of high-simulation chitosan scaffold for repairing nerve defects[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2010, 18(05):421-425.

[12]Yamaguchi I,Itoh S,Suzuki M,et al.The chitosan prepared from crab tendons: II The chitosan/apatite composites and their application to nerve regeneration[J].Biomaterials,2003,24(19):3285-3292.

[13]Matsumoto I,Kaneko M,Oda M.Repair of intra-thoracic autonomic nerves using chitosan tubes[J].Interactive cardiovascular and thoracic surgery,2010,10(4):498-501.

[14]Tanaka N,Matsumoto I,Suzuki M,et al.Chitosan tubes can restore the function of resected phrenic nerves[J].Interactive cardiovascular and thoracic surgery,2015,21(1):8-13.

[15]Li G,Xiao Q,Zhang L,et al.Nerve growth factor loaded heparin/chitosan scaffolds for accelerating peripheral nerve regeneration[J].Carbohydrate polymers,2017,171:39-49.

[16]Yang Z, Duan H, Mo L, et al. The effect of the dosage of NT-3/chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cells. Biomaterials, 2010, 31(18):4846-4854.

[17]Annabi N, Mithieux SM, Weiss AS, et al. Cross-linked open-pore elastic hydrogels based on tropoelastin, elastin and high pressure CO<sub>2</sub>. Biomaterials, 2010, 31(7):1655-1665.

[18]Ji C, Annabi N, Khademhosseini A, et al. Fabrication of porous chitosan scaffolds for soft tissue engineering using dense gas CO<sub>2</sub>. Acta Biomaterialia, 2011, 7(4):1653-1664.

[19]Gonzalez-Perez F,Cobianchi S,Heimann C,et al.Stabilization, Rolling, and Addition of Other Extracellular Matrix Proteins to Collagen Hydrogels Improve Regeneration in Chitosan Guides for Long Peripheral Nerve Gaps in Rats[J].Neurosurgery,2017,80(3):465-474.

[20]Huang Y,Onyeri S,Siewe M,et al. In vitro characterization of chitosan-gelatin scaffolds for tissue engineering[J].Biomaterials,2005,26(36):7616-7627.

[21]Chávez-Delgado ME,Mora-Galindo J,Gómez-Pinedo U,et al.Facial nerve regeneration through progesterone-loaded chitosan prosthesis A preliminary report[J].Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials,2003,67(2):702-711.

[22]Singh A,Shiekh PA,Das M,et al.Aligned Chitosan-Gelatin Cryogel-Filled Polyurethane Nerve Guidance Channel for Neural Tissue Engineering: Fabrication, Characterization, and In Vitro Evaluation[J].Biomacromolecules,2018.

[23]Gonçalves NP,Oliveira H,Pêgo AP.A novel nanoparticle delivery system for in vivo targeting of the sciatic nerve: impact on regeneration[J].Nanomedicine (London, England),2012,7(8):1167-1180.

[24]Cao H,Liu T.The application of nanofibrous scaffolds in neural tissue engineering[J].Advanced drug delivery reviews,2009,61(12):1055-1064.

[25]Liu Yanchun,Nelson Tyler,Chakroff Jason et al. Comparison of polyglycolic acid, polycaprolactone, and collagen as scaffolds for the production of tissue engineered intestine. [J] .J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater,2018.

[26]Prabhakaran MP,Venugopal JR,Chyan TT,et al.Electrospun biocomposite nanofibrous scaffolds for neural tissue engineering[J].Tissue engineering. Part A,2008,14(11):1787-1797.

[27] 刘奔, 张彩顺, 高绪斌, 李桦楠, 孔旭. 聚己内酯/壳聚糖神经导管复合骨髓间充质干细胞促进大鼠坐骨神

经损伤修复的研究[J]. 中国生物工程杂志, 2014, 34(02):34-38.

Liu B, Zhang CS, Gao XB, et al. Study on the repair of rat sciatic nerve injury by polycaprolactone/chitosan nerve conduit combined with bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Chinese Journal of Bioengineering, 2014, 34(02):34-38.

[28] Xie F, Li QF, Gu B, et al. In vitro and in vivo evaluation of a biodegradable chitosan-PLA composite peripheral nerve guide conduit material[J]. Microsurgery, 2008, 28(6):471-479.

[29] Gu J, Hu W, Deng A, et al. Surgical repair of a 30 mm long human median nerve defect in the distal forearm by implantation of a chitosan-PGA nerve guidance conduit[J]. Journal of tissue engineering and regenerative medicine, 2012, 6(2):163-168.

[30] Cao H, Liu T. The application of nanofibrous scaffolds in neural tissue engineering[J]. Advanced drug delivery reviews, 2009, 61(12):1055-1064.

[31] Simões MJ, Amado S, Gärtner A, et al. Use of chitosan scaffolds for repairing rat sciatic nerve defects[J]. Italian journal of anatomy and embryology = Archivio italiano di anatomia ed embriologia, 2010, 115(3):190-210.

[32] Ni Peilong, Bi Hongyan, Zhao Gang et al. Electrospun preparation and biological properties in vitro of polyvinyl alcohol/sodium alginate/nano-hydroxyapatite composite fiber membrane. [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2018, 173:171-177.

[33] Jiao H, Yao J, Yang Y, et al. Chitosan/polyglycolic acid nerve grafts for axon regeneration from prolonged axotomized neurons to chronically denervated segments[J]. Biomaterials, 2009, 30(28):5004-5018.

[34] Wang X, Hu W, Cao Y, et al. Dog sciatic nerve regeneration across a 30-mm defect bridged by a chitosan/PGA artificial nerve graft[J]. Brain : a journal of neurology, 2005, 128(Pt 8):1897-1910.

[35] Zhang L, Webster TJ. Nanotechnology and nanomaterials: promises for improved tissue regeneration, Nano Today 2009;4:66 - 80.

[36] Singh Nandita, Chen Jinhu, Koziol Krzysztof K et al. Chitin and carbon nanotube composites as biocompatible scaffolds for neuron growth. [J]. Nanoscale, 2016, 8(15):8288-99.

[37] Lee SJ, Zhu W, Nowicki M, et al. 3D printing nano conductive multi-walled carbon nanotube scaffolds for nerve regeneration[J]. Journal of neural engineering, 2018, 15(1):016018.

[38] Zhou Z, Liu X, Wu W, et al. Effective nerve cell modulation by electrical stimulation of carbon nanotube embedded conductive polymeric scaffolds[J]. Biomaterials science, 2018, 6(9):2375-2385.

[39] Hu H, Ni YC, Montana V, et al. Chemically functionalized carbon nanotubes as substrates for neuronal growth. NanoLett, 2004, 4:507-511.

[40] Huang YC, Hsu SH, Kuo WC, et al. Effects of laminin-coated carbon nanotube/chitosan fibers on guided neurite growth[J]. Journal of biomedical materials research. Part A, 2011, 99(1):86-93.

[41] Solís Moré Yaimara, Panella Gloria, Fioravanti Giulia et al. Biocompatibility of composites based on chitosan, apatite, and graphene oxide for tissue applications. [J]. J Biomed Mater Res A, 2018, 106(6): 1585-1594.

[42] Yamaguchi I, Itoh S, Suzuki M, et al. The chitosan/apatite composites and their application to nerve regeneration. Biomaterials, 2003, 24:3285-3292.

[43] Itoh S, Yamaguchi I, Suzuki M, et al. Hydroxyapatite coated tendon chitosan tubes with adsorbed laminin Peptides facilitate nerve regeneration in vivo. Brain Res, 2003, 993(1-2):111-123

[44] Saderi N, Rajabi M, Akbari B, et al. Fabrication and characterization of gold nanoparticle-doped electrospun PCL/chitosan nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering[J]. Journal of materials science. Materials in medicine, 2018, 29(9):134.

# Application of chitosan in nerve tissue engineering

WU Hui-rong, WEN Zhao-hui\*\*

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical  
University, Heilongjiang Province 150001, China)

**Abstract** The functional polymer material chitosan (CS) and other composite materials have made some progress in the field of biomedicine as a scaffold material for tissue engineering. The functional groups of CS can polymerize some polymers to enhance the performance of all aspects of its composite scaffold, making it more versatile and more efficient. In nerve injury, CS scaffold material plays an important role in promoting nerve regeneration and repair, and this paper mainly summarizes the application of CS in nerve tissue engineering.

**Key words** chitosan scaffold regeneration nerve tissue engineering